






BEST AVAILABLE COPY

NEW DIAZOLS



Patent number: WO8900570
Publication date: 1989-01-26
Inventor: SENN-BILFINGER JOERG (DE); GRUNDLER GERHARD (DE); SCHAEFER HARTMANN (DE); KLEMM KURT (DE); RAINER GEORG (DE); SCHUDT CHRISTIAN (DE); SIMON WOLFGANG-ALEXANDER (DE); RIEDEL RICHARD (DE); POSTIUS STEFAN (DE)
Applicant: BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB (DE)
Classification:
- **International:** C07D471/04; A61K31/435; A61K31/495; C07D487/04; C07D471/04; C07D235/00; C07D221/00; C07D487/04; C07D241/00; C07D235/00
- **European:** C07D471/04; C07D487/04
Application number: WO1988EP00638 19880714
Priority number(s): CH19880000390 19880204; CH19870002709 19870716

Also published as:

+  EP0299470 (A1)
 EP0370056 (A1)
 US5112834 (A1)
 DK12190 (A)
 EP0299470 (B1)

more >>

Cited documents:

 EP0204285
 EP0033094

Report a data error here

Abstract of WO8900570

Compounds of formula (I) in which R1 is H or halogen, R2 is H, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, cyanoalkyl or alkoxy carbonyl, R3 is H, alkyl, formyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, aminoalkyl, mono- or dialkylaminoalkyl, nitroso, nitro, amino, mono- or dialkylamino or alkoxy carbonyl, R4 is H, alkyl, alkoxy, halogen or trifluoromethyl, R5 is H, alkyl, alkoxy, halogen or trifluoromethyl, R6 is hydrogen or alkyl, n is 1 or 2, G1 is CH or N, G2 is O, NH, N-alkyl or alkylene, G3 is (-CH(OH)-CH2-CH2-), (-CH2-CH(OH)-CH(CH3)-), (-CH2-CH(OH)-CH2-), (-CH(OH)-CH2-CH2-CH2-), (-CH2-CH(OH)-CH2-CH2-), (-CH(OH)-CH2-CH2-CH2-CH2-) (-CH2-CH(OH)-CH2-CH2-CH2-), and G4 is S, O or (-CH=CH-). These compounds have attractive pharmacological properties. They have, in particular, a remarkable protective effect on the stomach and intestines in warm-blooded beings.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

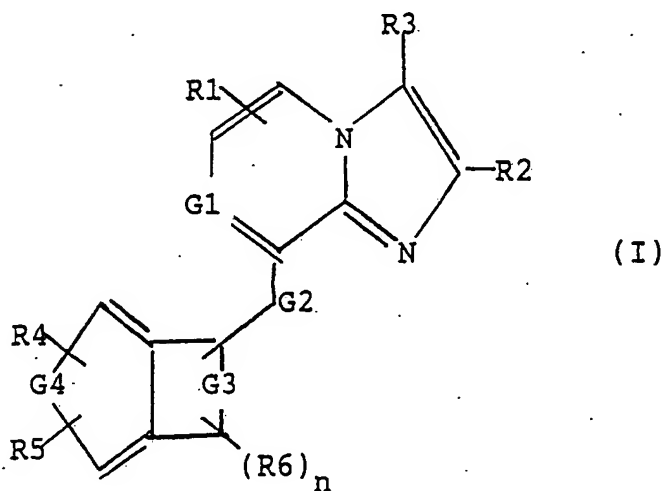
(51) Internationale Patentklassifikation 4 : C07D 471/04, 487/04 A61K 31/435, 31/495 // (C07D 471:04, 235:00, 221:00) (C07D 487/04, 241:00, 235:00)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 89/ 00570 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Januar 1989 (26.01.89)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP88/00638 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. Juli 1988 (14.07.88) (31) Prioritätsaktenzeichen: 2709/87-0 390/88-1 (32) Prioritätsdaten: 16. Juli 1987 (16.07.87) 4. Februar 1988 (04.02.88) (33) Prioritätsland: CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GUL- DEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH (DE/ DE); Postfach 6500, Byk-Gulden-Straße 2, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SENN-BILFINGER, Jörg [DE/DE]; Säntisstraße 7, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GRUND- LER, Gerhard ; Meersburger Straße 4, D-7750 Konstanz (DE). SCHAEFER, Hartmann ; Oberdorfstraße 4, D-7750 Konstanz 18 (DE). KLEMM, Kurt ; Im Weinberg 2, D-7753 Allensbach (DE).		RAINER, Georg ; Josef-Anton-Feuchtmayer-Str. 7, D-7750 Konstanz (DE). SCHUDT, Christian ; Hoheneggstraße 102, D-7750 Konstanz (DE). SIMON, Wolfgang-Alexander ; Seestraße 31a, D-7750 Konstanz (DE). RIEDEL, Richard ; Salmannsweilergasse 36, D-7750 Konstanz (DE). POSTIUS, Stefan ; Austräße 4 b, D-7750 Konstanz (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHE- MISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Straße 2, Postfach 6500, D-7750 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (euro- päisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäi- sches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (euro- päisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>

(54) Title: NEW DIAZOLS

(54) Bezeichnung: NEUE DIAZOLE

(57) Abstract

Compounds of formula (I) in which R1 is H or halogen, R2 is H, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, cyanoalkyl or alkoxycarbonyl, R3 is H, alkyl, formyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, aminoalkyl, mono- or dialkylaminoalkyl, nitroso, nitro, amino, mono- or dialkylamino or alkoxycarbonyl, R4 is H, alkyl, alkoxy, halogen or trifluoromethyl, R5 is H, alkyl, alkoxy, halogen or trifluoromethyl, R6 is hydrogen or alkyl, n is 1 or 2, G1 is CH or N, G2 is O, NH, N-alkyl or alkylene, G3 is (-CH(OH)-CH₂-CH₂-), (-CH₂-CH(OH)-CH(CH₃)-), (-CH₂-CH(OH)-CH₂-), (-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-), (-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-), (-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), (-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-), and G4 is S, O or (-CH=CH-). These compounds have attractive pharmacological properties. They have, in particular, a remarkable protective effect on the stomach and intestines in warm-blooded beings.



(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin R1 H oder Halogen, R2 H, Alkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Cyanoalkyl oder Alkoxycarbonyl, R3 H, Alkyl, Formyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Cyanoalkyl, Aminoalkyl, Mono- oder Dialkylaminoalkyl, Nitroso, Nitro, Amino, Mono- oder Dialkylamino oder Alkoxycarbonyl, R4 H, Alkyl, Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl, R5 H, Alkyl, Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl, R6 Wasserstoff oder Alkyl, n die Zahlen 1 oder 2, G1 CH oder N, G2 O, NH, N-Alkyl oder Alkylen, G3 (-CH(OH)-CH₂-CH₂-), (-CH₂-CH(OH)-CH(CH₃)-), (-CH₂-CH(OH)-CH₂-), (-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-), (-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-), (-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), (-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-), und G4 S, O oder (-CH=CH-) bedeutet, sind Verbindungen mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften. Sie weisen insbesondere eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern auf.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

Neue Diazole

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Diazole, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie als Zwischenprodukte und zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

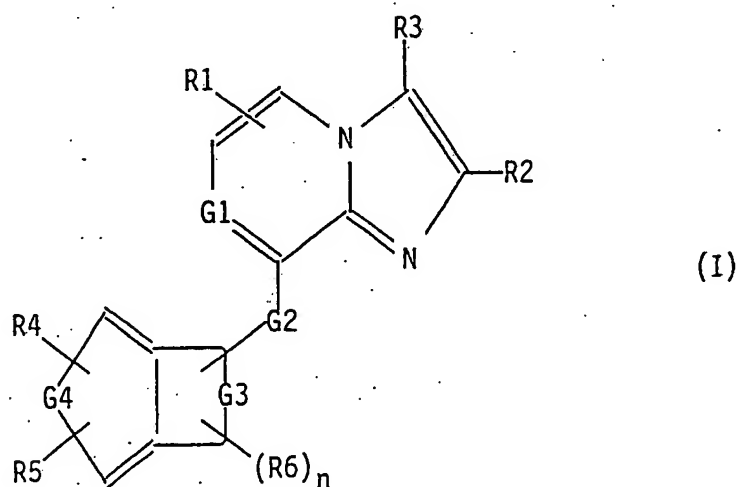
Bekannter technischer Hintergrund

Aus den veröffentlichten Europäischen Patentanmeldungen 0 033 094, 0 068 378, 0 165 545 und 0 204 285 sind Imidazopyridine bzw. Imidazoisochinoline bekannt, die aufgrund ihrer antisekretorischen und cytoprotektiven Wirkung bei der Behandlung von Ulcuserkrankungen eingesetzt werden sollen.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die unten näher beschriebenen neuen Imidazolverbindungen interessante pharmakologische Eigenschaften aufweisen, durch die sie sich von den obenerwähnten bekannten Verbindungen in überraschender und besonders vorteilhafter Weise unterscheiden.

Gegenstand der Erfindung sind neue Imidazolverbindungen der Formel I



worin

- R1 Wasserstoff (H) oder Halogen,
- R2 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Halo-1-4C-alkyl, Cyano-1-4C-alkyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,
- R3 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, Formyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Halo-1-4C-alkyl, Cyano-1-4C-alkyl, Amino-1-4C-alkyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino-1-4C-alkyl, Nitroso, Nitro, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,
- R4 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluor-methyl,
- R5 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluor-methyl,
- R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl,
- n die Zahlen 1 oder 2,
- G1 CH oder N (Stickstoff),
- G2 O (Sauerstoff), NH, N-1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkylen,
- G3 1-Hydroxy-trimethylen (-CH(OH)-CH₂-CH₂-), 2-Hydroxy-3-methyl-trime-thylen (-CH₂-CH(OH)-CH(CH₃)-), 2-Hydroxy-trimethylen (-CH₂-CH(OH)-CH₂-), 1-Hydroxy-tetramethylen (-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-), 2-Hydroxy-tetramethylen (-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-), 1-Hydroxy-pentamethy-len (-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) oder 2-Hydroxy-pentamethylen (-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-) und
- G4 S (Schwefel), O (Sauerstoff) oder Vinylen (-CH=CH-) bedeutet, und ihre Salze.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom und insbesondere Chlor und Fluor.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest.

1-4C-Alkoxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt ist der Methoxyrest.

1-4C-Alkoxycarbonylreste enthalten neben der Carbonyloxygruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt sind der Methoxycarbonyl- und der Ethoxycarbonylrest.

Hydroxy-1-4C-alkyl steht für die vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, an die ein Hydroxylrest gebunden ist. Bevorzugt ist der Hydroxymethylrest.

Halo-1-4C-alkyl steht für die vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, an die ein Halogenatom gebunden ist. Bevorzugt ist der Chlormethylrest.

Cyano-1-4C-alkyl steht für die vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, an die ein Cyanrest gebunden ist. Bevorzugt ist der Cyanomethylrest.

Amino-1-4C-alkyl steht für die vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, an die eine Aminogruppe gebunden ist.

Mono- oder Di-1-4C-alkylamino steht für Aminogruppen, die durch eine oder zwei der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste substituiert sind. Beispielsweise seien die Methylamino-, Ethylamino-, Diisopropylamino- und insbesondere die Dimethylaminogruppe genannt.

Mono- oder Di-1-4C-alkylamino-1-4C-alkyl steht für die vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, an die eine der vorstehend genannten Mono- oder Di-1-4C-alkylaminogruppen gebunden ist. Bevorzugt sind der Dimethylaminomethyl- und der Dimethylaminoethylrest.

1-4C-Alkylen steht für geradkettige Alkylenreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Als bevorzugte Alkylenreste seien der Ethylenrest ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) und der Methylenrest ($-\text{CH}_2-$) genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I einerseits bevorzugt alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Phosphat, Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Hibenzat, Fendizoat, Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fumarat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat, Embonat, Metembonat, Stearat, Tosylat, 2-Hydroxy-3-naphthoat, 3-Hydroxy-2-naphthoat oder Mesylat.

Andererseits kommen als Salze aber auch quartäre Ammoniumsalze in Betracht, die durch die Umsetzung von Verbindungen der Formel I mit geeigneten Alkylierungsmitteln erhalten werden können. Als geeignete Alkylierungsmittel seien beispielsweise 1-4C-Alkylhalogenide, bevorzugt Methyljodid, oder Benzylhalogenide, wie Benzylbromid, oder Allylhalogenide, wie Allylbromid, genannt.

Weiterhin kommen als Salze alle Alkoholate in Betracht, die durch Umsetzung der Verbindungen der Formel I mit geeigneten Deprotonierungsmitteln (z.B. starken Basen) erhalten werden können. Als geeignete Deprotonierungsmittel seien beispielsweise metallorganische Verbindungen, wie Butyllithium, oder Alkalihydride, wie Natriumhydrid, genannt.

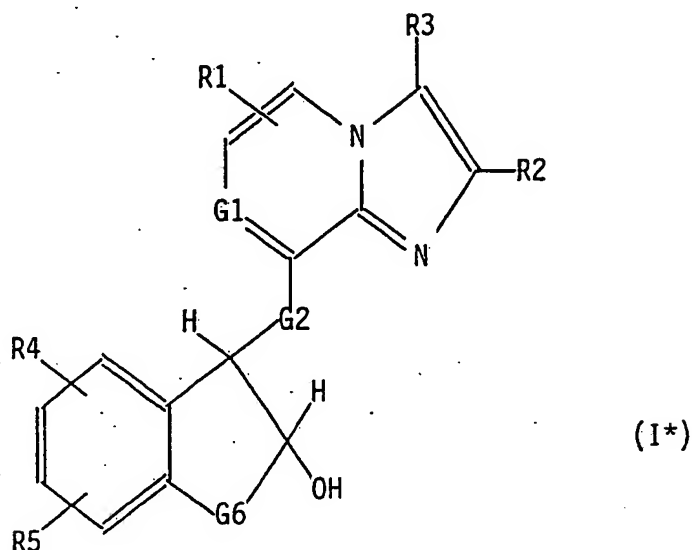
Gegenstand der Erfindung sind insbesondere solche Verbindungen der Formel I, worin die Gruppierung G2 an ein Kohlenstoffatom der Alkylengruppe G3 geknüpft ist, das in direkter Nachbarschaft zu einem hydroxylsubstituierten Kohlenstoffatom steht. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben in der Gruppierung G3 zumindest zwei asymmetrische Kohlenstoffatome. Die Erfindung umfaßt alle denkbaren Konfigurationskombinationen, beim Vorliegen zweier Asymmetriezentren also die R,R-, R,S-, S,R- und S,S-Kombination. Bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind die optisch reinen Verbindungen der Formel I.

Erwähnenswerte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der Formel I, worin

- R1 Wasserstoff, Chlor oder Fluor,
- R2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl, Chlormethyl, Cyanomethyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl,
- R3 Wasserstoff, Methyl, Formyl, Hydroxymethyl, Chlormethyl, Cyanomethyl, Dimethylaminomethyl, Amino, Dimethylamino, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl,
- R4 Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl,
- R5 Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Fluor,
- R6 Wasserstoff oder Methyl,
- n die Zahlen 1 oder 2,
- G1 CH oder N (Stickstoff),
- G2 O (Sauerstoff), NH oder Methylen,
- G3 1-Hydroxy-trimethylen (-CH(OH)-CH₂-CH₂-), 2-Hydroxy-3-methyl-trimethylen (-CH₂-CH(OH)-CH(CH₃)-), 2-Hydroxy-trimethylen (-CH₂-CH(OH)-CH₂-), 1-Hydroxytetramethylen (-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-), 2-Hydroxy-tetramethylen (-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-), 1-Hydroxy-pentamethylen (-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) oder 2-Hydroxy-pentamethylen (-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-) und

G4 O (Sauerstoff), S (Schwefel) oder Vinylen (-CH=CH-) bedeutet, und ihre Salze.

Hervorzuhebende erfindungsgemäße Verbindungen können durch die Formel I* charakterisiert werden,



worin

R1 Wasserstoff, Chlor oder Fluor,

R2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Hydroxymethyl,

R3 Wasserstoff, Methyl, Formyl, Hydroxymethyl, Cyanomethyl oder Amino,

R4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl,

R5 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Chlor oder Fluor,

G1 CH,

G2 O (Sauerstoff) oder NH und

G6 -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂CH₂- bedeutet,

und ihre Salze.

Beispielhafte hervorzuhebende erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der Formel I*, worin

R1 Wasserstoff oder Halogen,

R2 1-4C-Alkyl,

R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Formyl, Hydroxymethyl, Cyanomethyl oder Amino,

R4 Wasserstoff oder Halogen,

R5 Wasserstoff,

G1 CH,

G2 O (Sauerstoff) oder NH,

G6 -CH₂-, -CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂CH₂- bedeutet,
und ihre Salze.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der Formel I*, worin

R1 Wasserstoff,

R2 Methyl,

R3 Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Cyanomethyl oder Amino,

R4 Wasserstoff oder Fluor,

R5 Wasserstoff,

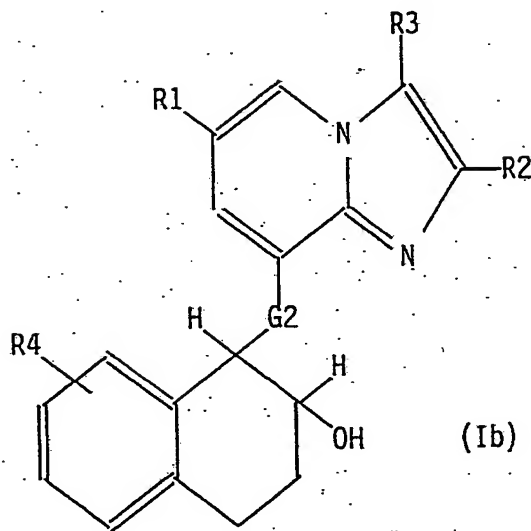
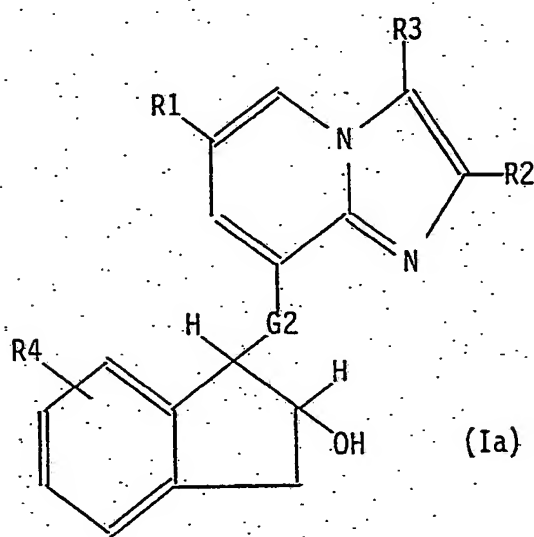
G1 CH₃,

G2 O (Sauerstoff) oder NH und

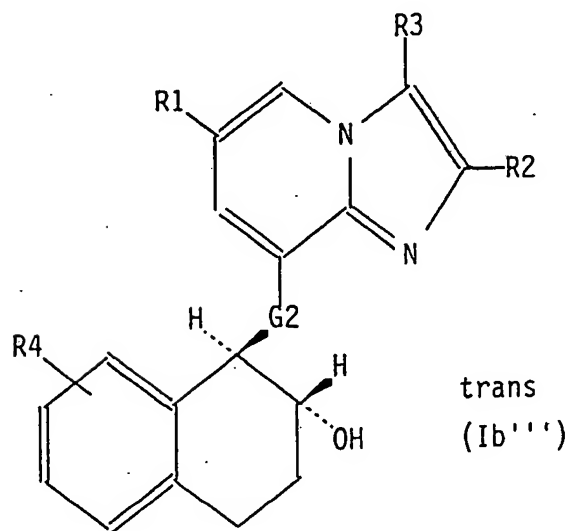
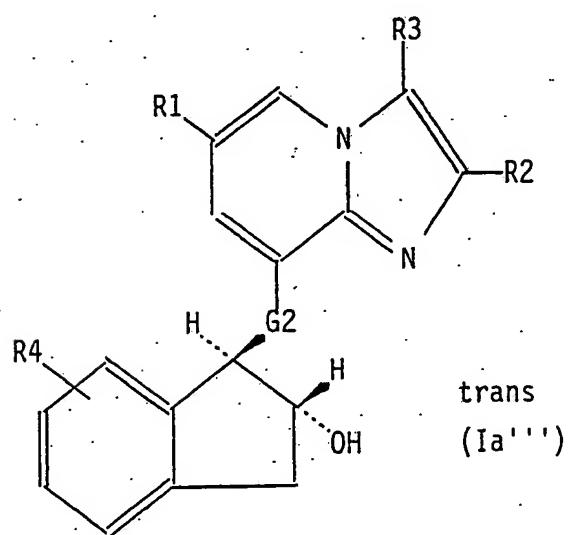
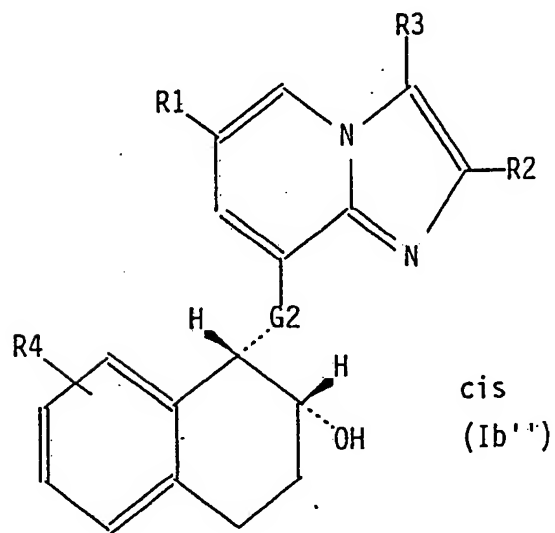
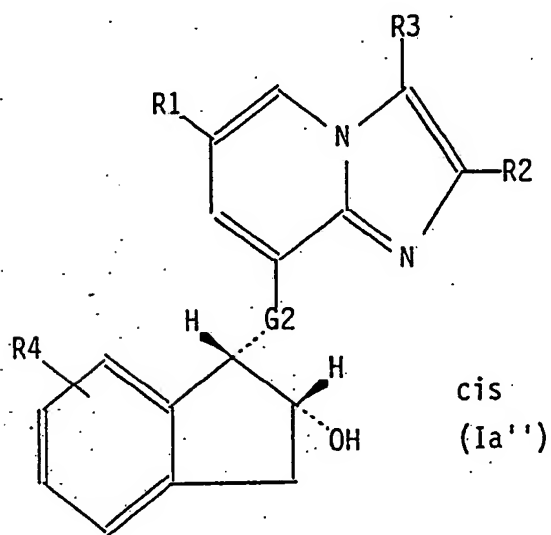
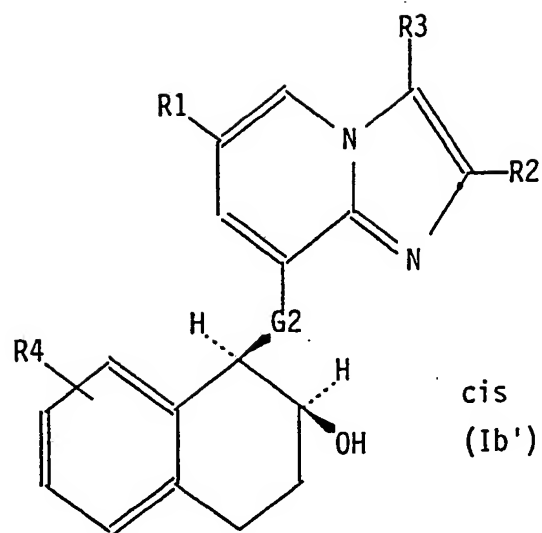
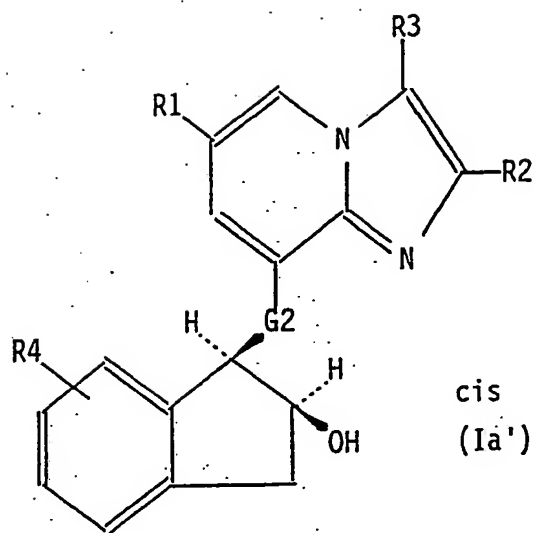
G6 -CH₂- oder -CH₂CH₂- bedeutet,

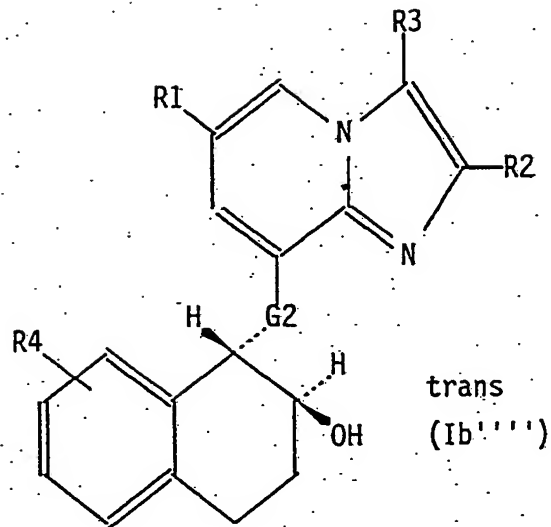
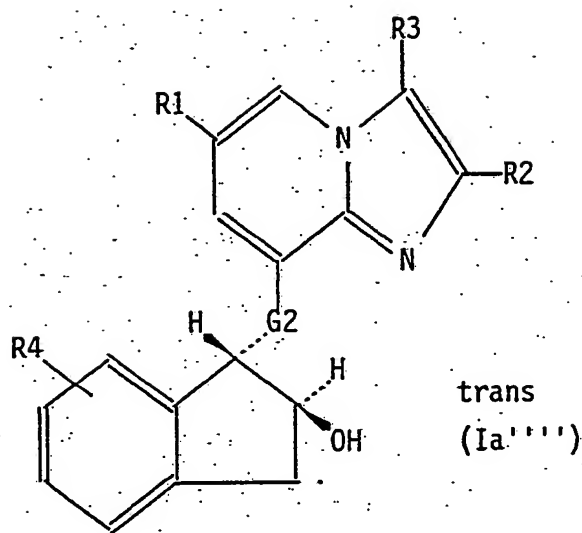
und ihre Salze.

Ausgewählte erfindungsgemäße Verbindungen können durch die folgenden Formeln Ia und Ib charakterisiert werden,



worin die Substituenten und Symbole R1, R2, R3, R4 und G2 die oben angegebenen Bedeutungen haben. Unter Berücksichtigung der absoluten Konfiguration an den Positionen 1' und 2' im Dihydroindenyl- bzw. Tetrahydronaphthylrest ergeben sich für die ausgewählten Verbindungen die folgenden besonders bevorzugten optisch reinen Konfigurationsisomeren,





worin R1, R2, R3, R4 und G2 die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Als besonders hervorzuhebende erfindungsgemäße Verbindungen seien beispielsweise genannt:

8-(2-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(2-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(2-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Cyanomethyl-8-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(2-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2-hydroxymethyl-3-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(2-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(2-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamino)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Hydroxymethyl-8-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Cyanomethyl-8-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

2-Hydroxymethyl-8-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamino)-3-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Amino-8-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Amino-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin
8-(2-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin
8-(2-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin
3-Hydroxymethyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]-
pyridin
2-Ethyl-3-hydroxymethyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-imidazo[1,2-a]-
pyridin
3-Cyanomethyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]py-
ridin
2-Hydroxymethyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-3-methyl-imidazo[1,2-a]-
pyridin
3-Amino-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-amino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin
8-(2-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-amino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin
8-(2-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-amino)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin
3-Hydroxymethyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-amino)-2-methyl-imidazo[1,2-
a]pyridin
3-Cyanomethyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-amino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]-
pyridin
2-Hydroxymethyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-amino)-3-methyl-imidazo[1,2-
a]pyridin
3-Amino-8-(6-fluor-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-oxy)-2-methyl-imida-
zo[1,2-a]pyridin
8-(6-Fluor-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-oxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]-
pyridin
8-(6-Fluor-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-oxy)-2,3-dimethyl-imidazo-
[1,2-a]pyridin
8-(6-Fluor-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-oxy)-3-hydroxymethyl-2-me-
thyl-imidazo[1,2-a]pyridin
3-Cyanomethyl-8-(6-fluor-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-oxy)-2-methyl-
imidazo[1,2-a]pyridin
8-(6-Fluor-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-oxy)-2-hydroxymethyl-3-me-
thyl-imidazo[1,2-a]pyridin
8-(6-Fluor-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-amino)-2-methyl-imidazo[1,2-
a]pyridin
8-(6-Fluor-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-amino)-2,3-dimethyl-imidazo-
[1,2-a]pyridin
8-(6-Fluor-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-amino)-3-hydroxymethyl-2-me-
thyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Cyanomethyl-8-(6-fluor-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(6-Fluor-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamino)-2-hydroxymethyl-3-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(5-Fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Amino-8-(5-fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(5-Fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(5-Fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

2-Ethyl-8-(5-fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Cyanomethyl-8-(5-fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(5-Fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-hydroxymethyl-3-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(5-Fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenylamino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(5-Fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenylamino)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(5-Fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenylamino)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Cyanomethyl-8-(5-fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenylamino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(5-Fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenylamino)-2-hydroxymethyl-3-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Amino-8-(2-hydroxy-3-methyl-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(2-Hydroxy-3-methyl-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(2-Hydroxy-3-methyl-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Hydroxymethyl-8-(2-hydroxy-3-methyl-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

2-Ethyl-3-hydroxymethyl-8-(2-hydroxy-3-methyl-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Cyanomethyl-8-(2-hydroxy-3-methyl-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

2-Hydroxymethyl-8-(2-hydroxy-3-methyl-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(2-Hydroxy-3-methyl-2,3-dihydro-1-indenylamino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(2-Hydroxy-3-methyl-2,3-dihydro-1-indenylamino)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]-pyridin

3-Hydroxymethyl-8-(2-hydroxy-3-methyl-2,3-dihydro-1-indenylamino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Cyanomethyl-8-(2-hydroxy-3-methyl-2,3-dihydro-1-indenylamino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

2-Hydroxymethyl-8-(2-hydroxy-3-methyl-2,3-dihydro-1-indenylamino)-3-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Amino-8-(5-chlor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]-pyridin

3-Amino-8-(5,6-dichlor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Amino-8-(5,6-difluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Amino-8-(5,6-difluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-3-methyl-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Amino-8-(5-fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-3-methyl-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

3-Amino-8-(4-fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]-pyridin

3-Amino-8-(6-fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]-pyridin

3-Amino-8-(4-chlor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]-pyridin

3-Amino-8-(6-chlor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]-pyridin

3-Amino-8-(7-chlor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]-pyridin

8-(5-Chlor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(5,6-Dichlor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(5,6-Difluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(5,6-Difluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-3-methyl-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(5-Fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-3-methyl-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(4-Fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(6-Fluor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(4-Chlor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-(6-Chlor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

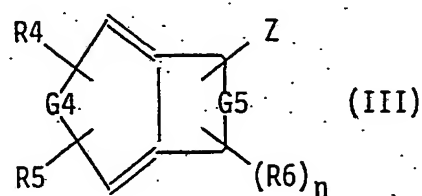
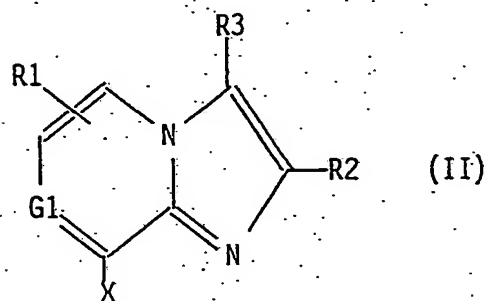
8-(7-Chlor-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugt sind die optisch reinen Formen (1R,2R), (1R,2S), (1S,2R) und (1S,2S) der vorstehend aufgeführten Verbindungen, und ihre Salze.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

Imidazopyridine der Formel II mit Bicyclen der Formel III umsetzt,



und gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I, worin R3 die Bedeutung Formyl bzw. Nitroso hat, zu den Verbindungen der Formel I, worin R3 die Bedeutung Hydroxymethyl bzw. Amino hat, reduziert, und/oder gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze in die freien Verbindungen oder erhaltene freie Verbindungen in die Salze überführt, wobei die Ausgangsverbindungen als

solche oder in Form ihrer Salze eingesetzt werden und wobei R1, R2, R3, R4, R5, R6, n, G1 und G4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, G5 gemeinsam mit Z eine Gruppierung darstellt, die mit X unter Bildung der Gruppen G2 und G3 zu reagieren in der Lage ist, oder G5 die Bedeutung von G3 hat und X und Z geeignete reaktive Gruppen darstellen, die unter Bildung der Gruppe G2 zu reagieren in der Lage sind.

Die Art der Umsetzung der Imidazopyridine II mit den Bicyclen III hängt von den Strukturen der (reaktiven) Gruppen G5, X und Z ab, die wiederum von der gewünschten Gruppe G2 abhängig sind. Folgende (reaktive) Gruppen seien in Abhängigkeit von G2 beispielsweise genannt:

G2 = O (Sauerstoff)

X = OH
oder X = OH

Z = Halogen G5 = G3
G5 und Z gemeinsam stellen eine 1,2-Epoxitrimethylen-, 1,2- oder 2,3-Epoxitetramethylen- oder 1,2- oder 2,3-Epoxipentamethylengruppe dar.

G2 = NH

X = NH₂
oder X = NH₂

Z = Halogen G5 = G3
G5 und Z gemeinsam stellen eine 1,2-Epoxitrimethylen-, 1,2- oder 2,3-Epoxitetramethylen- oder 1,2- oder 2,3-Epoxipentamethylengruppe dar.

G2 = N-1-4C-Alkyl

X = NH-1-4C-Alkyl
oder X = NH-1-4C-Alkyl

Z = Halogen G5 = G3
G5 und Z gemeinsam stellen eine 1,2-Epoxitrimethylen-, 1,2- oder 2,3-Epoxitetramethylen- oder 1,2- oder 2,3-Epoxipentamethylengruppe dar.

G2 = 1-4C-Alkylen

X = Alkalimetall-1-4C-Alkyl
oder X = Alkalimetall-1-4C-Alkyl

Z = Halogen G5 = G3
G5 und Z gemeinsam stellen eine 1,2-Epoxitrimethylen-, 1,2- oder 2,3-Epoxitetramethylen- oder 1,2- oder 2,3-Epoxipentamethylengruppe dar.

Die Reaktion von II mit III wird in geeigneten, inerten Lösungsmitteln durchgeführt, wobei die Kondensation unter Abspaltung von H-Halogen die Gegenwart einer geeigneten Base bzw. die vorherige Deprotonierung (z.B. mit einem Hydrid, wie Natriumhydrid) erfordert. Werden von den Bicyclen III nicht die Halogenalkohole sondern die Epoxide eingesetzt, so erfolgt die Umsetzung mit den Imidazopyridinen II in Gegenwart von Aluminiumoxid oder bevorzugt in polaren, protonhaltigen Medien in Gegenwart von Basen. Als protonenhaltige Medien kommen Wasser und Alkohole, vorzugsweise Methanol, alleine oder in Mischung in Frage. Als Basen seien Alkali- oder Erdalkalihydroxide, vorzugsweise Alkalicarbonat und tertiäre organische Amine genannt. Sie können je nach Art im Überschuß oder Unterschluß eingesetzt werden, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 - 2 Mol. Die Umsetzung in polaren Medien wird bei Temperaturen von 0° bis 100° C, vorzugsweise bei 20° bis 60° C durchgeführt.

Die Herstellung der Epoxide aus geeigneten Vorstufen, z.B. Halogenalkoholen, kann auch in situ erfolgen und im Eintopfverfahren mit deren Umsetzung mit Verbindungen II kombiniert werden, indem wenigstens ein weiteres Mol Base zur Anwendung kommt. - Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt bevorzugt durch Umsetzung der Imidazopyridine II (mit X = OH oder NH₂) mit 1,2-Epoxiden, wobei fast ausschließlich das trans-Additionsprodukt entsteht.

Die Reduktion der Verbindungen I, worin R₃ die Bedeutung Formyl hat, zu den Verbindungen I, worin R₃ die Bedeutung Hydroxymethyl hat, erfolgt auf eine dem Fachmann geläufige Weise, z.B. durch Umsetzung der Formylverbindung mit Natriumborhydrid.

Die Reduktion der Verbindungen I, worin R₃ die Bedeutung Nitroso hat, zu den Verbindungen I, worin R₃ die Bedeutung Amino hat, erfolgt auf eine dem Fachmann geläufige Weise, z.B. durch Umsetzung der Nitrosoverbindung mit Zinkpulver in saurem Medium.

Welche Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahrens im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einen der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Säureadditionssalze erhält man durch Auflösen der freien Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure enthält, oder dem die gewünschte Säure anschließend zugegeben wird.

Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung, z.B. mit wäßriger Ammoniaklösung, in die freien Basen umgewandelt werden, welche wiederum in Säureadditionssalze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Säureadditionssalze in pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze umwandeln.

Quartäre Ammoniumsalze erhält man in analoger Weise durch Auflösen der freien Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in Aceton, oder in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, dem das gewünschte Alkylierungsmittel anschließend zugegeben wird. Auch diese Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen.

Alkoholate erhält man beispielsweise durch Umsetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Alkalimetallen oder Alkalimetallhydriden.

Enantiomer reine Verbindungen I erhält man beispielsweise durch Umsetzung enantiomer reiner Bicyclen III mit den Imidazopyridinen II. Die enantiomerenreinen Verbindungen I mit der trans-Konfiguration (wie z.B. Ia''', Ia''''', Ib''' und Ib''''') erhält man als trans-Additionsprodukte bevorzugt durch Umsetzung der entsprechenden enantiomerenreinen Epoxide mit den Imidazopyridinen II. Die (enantiomerenreinen) Verbindungen I mit cis-Konfiguration (wie z.B. Ia', Ia'', Ib' und Ib'') sind beispielsweise durch Epimerisierung der trans-Konfigurationsisomeren zugänglich. Die Epimerisierung wird beispielsweise - ausgehend vom entsprechenden Mesylat - durch Reaktion mit Kaliumacetat in Gegenwart eines Kronenethers und anschließende Verseifung durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen II sind literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Methoden, beispielsweise in Analogie zu J.J.Kaminski et al. [J.Med.Chem. 28, 876 (1985)] oder wie in den Europäischen Patentanmeldungen

33 094 oder 68 378 beschrieben hergestellt werden. Die Ausgangsverbindungen III sind ebenfalls literaturbekannt [siehe z.B. G.H. Posner et al., J. Amer. Chem. Soc. 99, 8214 (1977); M.N. Akhtar et al., J. Chem. Soc. Perk. Trans. I (1979) 2437; D.R. Boyd et al., J. Chem. Soc. Perk. Trans. I (1982) 2767 sowie Bull. Soc. Chim. (France) 11, 3092-3095 (1973)] oder sie können ebenfalls in Analogie zu literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

Bevorzugte Ausgestaltungen des Verfahrens sind solche, bei denen die Substituenten und Symbole R1, R2, R3, R4, R5, R6, n, G1, G2, G3, G4 und G6 die in den Unter- und Nebenansprüchen angegebenen Bedeutungen haben.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher ohne sie einzuschränken. Die in den Beispielen namentlich aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die Salze dieser Verbindungen sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung. Schmp. bedeutet Schmelzpunkt, für Stunde(n) wird die Abkürzung h und für Minuten die Abkürzung Min. verwendet. Unter "Ether" wird Diethylether verstanden.

Beispiele
Endprodukte

1. 8-(2-(trans)-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenylamino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]-pyridin

Zu einer Suspension von 1 mMol 8-Amino-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin in trock-
nem Diethylether werden 7,5 g Aluminiumoxid (Woelm 200) zugegeben. Nach 30-
minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird 1 mMol 1,2-Indenoxid zugegeben. Die
heterogene Mischung wird 2 bis 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend
wird abfiltriert und das Filtrat von Lösungsmittel befreit. Der Filterkuchen
wird mit 3 x 50 ml Methanol verrührt, vom Aluminiumoxid abfiltriert und das
Filtrat im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Das ursprüngliche Filtrat wird
mit dem Filtrat der Methanolausrührung vereinigt, zur Trockene eingengt und
anschließend an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol =
95 : 5). Nach Umkristallisation aus Acetonitril erhält man die Titelverbindung
vom Schmp. 188 - 190⁰ C.

2. 8-(2-(trans)-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2,3-dimethyl-imidazo-
[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 182-183⁰ C wird durch Umsetzung von 2,3-Dime-
thyl-8-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridin mit 1,2-Indenoxid nach der in Beispiel 1
angegebenen Arbeitsweise und Umkristallisation aus Diethylether erhalten.

3. 8-(2-(trans)-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo-
[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 156-157⁰ C wird durch Umsetzung von 8-Hydroxy-2-
methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 1,2-Indenoxid nach der in Beispiel 1. angegebe-
nen Arbeitsweise erhalten.

4. 3-Cyanomethyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 181-183⁰ C wird durch Umsetzung von 3-Cyanomethyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 1,2-Indenoxid nach der in Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise erhalten.

5. 8-(2-(trans)-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung wird als zähflüssiges Öl durch Umsetzung von 2,3-Dimethyl-8-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridin mit 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1,2-oxid nach der in Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise erhalten.

6. 3-Cyanomethyl-8-(2-(trans)-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 154-155⁰ C wird durch Umsetzung von 3-Cyanomethyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1,2-oxid nach der in Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise erhalten.

7. 3-Formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 200-202⁰ C wird durch Umsetzung von 3-Formyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 1,2-Indenoxid nach der in Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise erhalten.

8. 3-Hydroxymethyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

1 g 3-Formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin, gelöst in 150 ml Methanol, wird bei Raumtemperatur portionsweise mit überschüssigem Natriumborhydrid versetzt. Nach beendiger Reduktion wird mit 150 ml Eiswasser versetzt. Am Rotationsverdampfer werden im Vakuum die leichtflüchtigen Bestandteile abgezogen. Anschließend wird dreimal mit je 40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, und der kristalline Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung vom Schmp. 192-193⁰ C.

9. 8-(2-(trans)-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-3-nitroso-imidazo[1,2-a]pyridin

0,5 g 8-(2-(trans)-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, werden bei 50 °C mit 0,6 g käuflichem Butylnitrit versetzt und über Nacht bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird der Rückstand mit wenig kaltem Acetonitril gewaschen und nach Abgießen des Lösungsmittels aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 0,35 g gelbe Titelverbindung vom Schmp. 178-179 °C.

10. 3-Amino-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

0,5 g 8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-3-nitroso-imidazo[1,2-a]pyridin werden in einer Mischung aus 10 ml Eisessig und 3 ml Wasser gelöst und bei 0 °C Badtemperatur mit 0,5 g käuflichem Zinkpulver versetzt. Nach einer Stunde wird mit 100 ml Eiswasser verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 8 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird an Kieselgel gereinigt (Methylenchlorid/Methanol = 98 : 2). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 125-127 °C.

11. 3-Amino-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-Hydrochlorid

0,8 g 3-Amino-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin werden in 25 ml Isopropanol heiß gelöst und bei 20 °C mit überschüssiger gesättigter etherischer Salzsäure versetzt. Die ausfallende Titelverbindung wird abgesaugt. Schmp. 145-147 °C.

12. 8-(2-(trans)-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 196-197 °C wird durch Umsetzung von 8-Hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1,2-oxid nach der in Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise und Umkristallisation aus Acetonitril erhalten.

13. 3-Formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 183-184⁰ C wird durch Umsetzung von 3-Formyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1,2-oxid nach der in Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise und Umkristallisation aus Isopropanol erhalten.

14. 3-Hydroxymethyl-8-(2-(trans)-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Analog Beispiel 8 erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 106-108⁰ C durch Reduktion von 3-Formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit Natriumborhydrid.

15. 8-(2-(trans)-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2-methyl-3-nitroso-imidazo[1,2-a]pyridin

Nitrosierung von 8-(2-(trans)-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin analog Beispiel 9 liefert die Titelverbindung vom Schmp. 138-140⁰ C.

16. 3-Formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-1-benzo[b]cycloheptanyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Durch Umsetzung von 3-Formyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit Benzosuberenoxyd nach der in Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise und anschließende Umkristallisation aus Diethylether erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 163-165⁰ C.

17. 3-Hydroxymethyl-8-(2-(trans)-hydroxy-1-benzo[b]cycloheptanyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Analog Beispiel 8 erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 228-230⁰ C durch Reduktion von 3-Formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-1-benzo[b]cycloheptanyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit Natriumborhydrid.

18. 3-Formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenylamino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Durch Umsetzung von 8-Amino-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 1,2-Indenoxid nach der in Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 236-238 °C.

19. 3-Hydroxymethyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenylamino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Analog Beispiel 8 erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 198-200 °C durch Reduktion von 3-Formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenylamino)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit Natriumborhydrid.

20. 3-Amino-8-(2-(trans)-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-Hydrochlorid

Zur Lösung von 2,0 g 8-(2-(trans)-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyloxy)-2-methyl-3-nitroso-imidazo[1,2-a]pyridin in einer Mischung aus 20 ml Methanol und 20 ml bei Raumtemperatur gesättigter methanolischer Salzsäure wird bei 0 °C unter kräftigem Rühren portionsweise ca. 1 g käufliches Raney-Nickel hinzugegeben. Nach 2 h wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeeengt und an Kieselgel gereinigt. Die Titelverbindung wird als zähflüssige Masse erhalten.

21. 3-Formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenylloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

12 g (68 mmol) 3-Formyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin, 18 g (136 mmol) 1,2-Indenoxid und 9,6 ml (68 mmol) Triethylamin werden in 95 ml Methanol/Wasser (4 : 1) 14 h bei 40 °C gerührt. Man engt bei 50 °C im Rotationsverdampfer ein, versetzt mit 200 ml Eis-Wasser, macht mit Natronlauge alkalisch (ca. pH 13) und filtriert den Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die organische Phase auf 250 ml mit Dichlormethan verdünnt, mit dem Niederschlag vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und mit Aktivkohle geklärt. Man versetzt mit 250 ml Toluol, destilliert Dichlormethan ab, klärt in der Siedehitze mit Bleicherde (z.B. Tonsil®), engt auf die Hälfte ein und läßt im Kühlschrank kristallisieren. Man erhält 17,6 g (84 %) der Titelverbindung. Schmp. 200 - 202 °C.

22. 3-Formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo-[1,2-a]pyridin

4,4 g (25 mmol) 3-Formyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin, 10,7 g (50 mmol) (trans)-2-Brom-1-indanol und 13,8 g Kaliumcarbonat werden in 120 ml Methanol/Wasser (4 : 1) 16 h bei 40 °C gerührt. Man arbeitet analog Beispiel 21 auf und erhält 4,8 g (62 %) der Titelverbindung. Schmp. 200 - 202 °C (aus Methanol).

23. 3-Formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo-[1,2-a]pyridin

Zu 85,2 g (400 mmol) (trans)-2-Brom-1-indanol in 600 ml Isopropylalkohol tropft man bei Raumtemperatur unter Rühren 39,7 ml 10 N Kalilauge und rührt noch 15 Min. bei Raumtemperatur. Man destilliert den Isopropylalkohol bei 40 °C / 5-8 mbar ab, versetzt mit 350 ml Methanol/Wasser (4 : 1), 30,4 g Kaliumcarbonat und 35,2 g (200 mmol) 3-Formyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin und rührt noch 10 h bei 40 °C und 8 h bei Raumtemperatur. Man arbeitet analog Beispiel 21 auf und erhält 47,2 g (76,5 %) der Titelverbindung. Schmp. 200 - 202 °C (aus Methanol).

24. 6-Chlor-3-formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 220 - 222 °C wird durch Umsetzung von 6-Chlor-3-formyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 1,2-Indenoxid nach der in Beispiel 21 angegebenen Arbeitsweise und Umkristallisation aus Methanol erhalten.

25. 6-Chlor-3-hydroxymethyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Analog Beispiel 8 erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 210 °C (unter Zersetzung) durch Reduktion von 6-Chlor-3-formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit Natriumborhydrid und Umkristallisation aus Methanol.

26. 6-Chlor-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 175 - 177⁰ C wird durch Umsetzung von 6-Chlor-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 1,2-Indenoxid nach der in Beispiel 21 angegebenen Arbeitsweise und Umkristallisation aus Ethylacetat erhalten.

27. 6-Chlor-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-3-nitroso-imidazo[1,2-a]pyridin

Nitrosierung von 6-Chlor-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin analog Beispiel 9 liefert die Titelverbindung.

28. 3-Amino-6-chlor-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 223 - 225⁰ C wird analog Beispiel 10 durch Reduktion von 6-Chlor-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-3-nitroso-imidazo[1,2-a]pyridin mit Zink in wässriger Essigsäure und Reinigung an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5 als Elutionsgemisch) erhalten.

29. 8-(5-Fluor-2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 205⁰ C wird durch Umsetzung von 3-Formyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 5-Fluor-inden-1,2-oxid nach der in Beispiel 22 angegebenen Arbeitsweise und Umkristallisation aus Methanol erhalten.

30. 8-(5-Fluor-2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Analog Beispiel 8 erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 197 - 199⁰ C durch Reduktion von 8-(5-Fluor-2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit Natriumborhydrid und Umkristallisation aus Ethanol.

31. 8-(5-Fluor-2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 174 - 175⁰ C wird durch Umsetzung von 8-Hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 5-Fluor-inden-1,2-oxid nach der in Beispiel 22 angegebenen Arbeitsweise und Umkristallisation aus Acetonitril erhalten.

32. 8-(5-Fluor-2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-3-nitroso-imidazo[1,2-a]pyridin

Nitrosierung von 8-(5-Fluor-2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin analog Beispiel 9 liefert nach Umkristallisation aus Acetonitril die Titelverbindung vom Schmp. 150⁰ C (unter Zers.).

33. 3-Amino-8-(5-fluor-2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-Hydrochlorid

Die Titelverbindung vom Schmp. 168 - 170⁰ C wird analog Beispiel 10 durch Reduktion von 8-(5-Fluor-2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-3-nitroso-imidazo[1,2-a]pyridin mit Zink in wässriger Essigsäure und Fällung des Hydrochlorids aus einer 2-Propanol-Lösung mit Hilfe von HCl/Ether-Lösung erhalten.

34. (1'R,2'R)-3-Formyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 200 - 202⁰ C wird durch Umsetzung von 3-Formyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit (+)-(1S,2R)-Indenoxid nach der in Beispiel 21 angegebenen Arbeitsweise und Reinigung an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5 als Elutionsgemisch) erhalten. $[\alpha]_D^{22} = -122,2^0$ (c = 1, Chloroform).

35. (-)-(1'R,2'R)-3-Hydroxymethyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Analog Beispiel 8 erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 198 - 200 °C ($[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$, Methylenchlorid/Methanol = 1 : 1) durch Reduktion von (1'R,2'R)-3-Formyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit Natriumborhydrid.

36. (-)-(1'R,2'R)-3-Cyanomethyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 173 - 174 °C ($[\alpha]_D^{20} = -219^\circ$, Chloroform) wird durch Umsetzung von 3-Cyanomethyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit (+)-(1S,2R)-Indenoxid nach der in Beispiel 21 angegebenen Arbeitsweise und Waschen mit kaltem Methanol erhalten.

37. (1'R,2'R)-8-(2-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung wird als amorpher Festkörper durch Umsetzung von 8-Hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit (+)-(1S,2R)-Indenoxid nach der in Beispiel 21 angegebenen Arbeitsweise und Reinigung an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5 als Elutionsgemisch) erhalten.

38. (1'R,2'R)-8-(2-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-3-nitroso-imidazo[1,2-a]pyridin

Nitrosierung von (1'R,2'R)-8-(2-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin analog Beispiel 9 liefert die Titelverbindung nach Reinigung an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5 als Elutionsgemisch) als grünes amorphes Pulver.

39. (+)-(1'R,2'R)-3-Amino-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-Hydrochlorid

Die Titelverbindung vom Schmp. 151 - 152 °C ($[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$, Methanol) wird analog Beispiel 10 durch Reduktion von (1'R,2'R)-8-(2-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-3-nitroso-imidazo[1,2-a]pyridin mit Zink in wässriger Essigsäure und Fällung des Hydrochlorids aus einer 2-Propanol-Lösung mit Hilfe von HCl/Ether-Lösung erhalten.

40. (+)-(1S,2S)-3-Cyanmethyl-2-methyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-imidazo[1,2-a]pyridin

750 mg 3-Cyanmethyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin werden nach der in Beispiel 21 angegebenen Arbeitsweise mit 210 mg (-)-1R,2S-Indenoxid und 400 mg Triethylamin in wässrigem Methanol (60 ml Methanol + 15 ml Wasser) bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 3 Tagen wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. Der Niederschlag wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol = 10 : 1) gereinigt. Nach Einengen wird der Rückstand aus Methylenchlorid/Cyclohexan ausgefällt. 120 mg der Titelverbindung werden isoliert. $[\alpha]_D^{22} = +113^\circ$ (c = 1, Chloroform).

41. (+)-(1S,2S)-3-Formyl-2-methyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-imidazo[1,2-a]pyridin

3,30 g 3-Formyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin und 1,40 g (-)-1R,2S-Indenoxid werden nach der in Beispiel 21 angegebenen Arbeitsweise mit 1,90 g Triethylamin in 425 ml wässrigem Methanol (350 ml Methanol + 75 ml Wasser) bei 50°C umgesetzt. Nach 8 h wird eingeeengt und der Rückstand in 150 ml Wasser aufgenommen. Nach Zugabe von 4 g Natriumcarbonat wird mit 4 x 100 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit 2 x 200 ml Natriumcarbonatlösung und 4 x 200 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der feste Rückstand wird in 100 ml Cyclohexan aufgenommen, filtriert und getrocknet. 1,51 g der Titelverbindung vom Schmp. 187 - 192°C werden isoliert. $[\alpha]_D^{22} = +112^\circ$ (c = 0,5, Chloroform).

42. (+)-(1S,2S)-3-Hydroxymethyl-2-methyl-8-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 1,39 g (+)-(1S,2S)-3-Formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin in 300 ml Methanol wird bei 0°C mit 350 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird noch 1 h gerührt und anschließend mit 100 ml Wasser versetzt. Das Methanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach Zugabe von 150 ml Wasser wird auf +4°C gekühlt und abgesaugt. Der noch feuchte Rückstand wird in 300 ml Aceton aufgenommen, filtriert und mit Diisopropylether nachgewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 960 mg der Titelverbindung vom Schmp. 188 - 192°C isoliert. $[\alpha]_D^{22} = +105^\circ$ (c = 0,5, Chloroform/Methanol = 1 : 1).

43. (+)-(1S,2S)-3-Formyl-2-methyl-8-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-oxy)-imidazo[1,2-a]pyridin

580 mg 3-Formyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin und 580 mg (+)-1R,2S-1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalin-1,2-oxid werden nach der in Beispiel 21 angegebenen Arbeitsweise mit 340 mg Triethylamin in 43 ml wässrigem Methanol (35 ml Methanol + 8 ml Wasser) bei 60 °C umgesetzt. Nach 8 h wird, wie in Beispiel 41 beschrieben, aufgearbeitet. Nach Ausrühren aus Petrolether und Trocknen im Hochvakuum werden 250 mg der Titelverbindung isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +38^{\circ}$ (c = 1, Chloroform).

44. (+)-(1S,2S)-3-Hydroxymethyl-2-methyl-8-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-oxy)-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 200 mg (+)-(1S,2S)-3-Formyl-2-methyl-8-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-oxy)-imidazo[1,2-a]pyridin in 75 ml Methanol wird, wie in Beispiel 8 beschrieben, mit 80 mg Natriumborhydrid 4 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wird das Methanol am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der im wässrigen Rückstand ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. 170 mg der Titelverbindung vom Schmp. 102 - 104 °C werden isoliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +90^{\circ}$ (c = 0,5, Chloroform).

45. 3-Formyl-8-(2-(cis)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

In ein Gemisch von 5,1 g wasserfreiem Kaliumacetat, 13,8 g 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan ("18-Crown-6") und 100 ml wasserfreiem Acetonitril trägt man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 1 g 3-Formyl-2-methyl-8-(2-(trans)-methylsulfonyloxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-imidazo[1,2-a]pyridin ein. Die bräunliche Suspension wird 18 h auf 70 °C erwärmt und weitere 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird auf Wasser gegossen und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der dunkelbraune Rückstand wird mit dem Fließmittel Essigester/Methanol = 95 : 5 (V/V) an Kieselgel chromatographiert. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand (0,18 g) wird in 3,6 ml Methanol gelöst und diese Lösung unter Rühren in eine Lösung von 0.072 g Kaliumhydroxyd in 1,2 ml Wasser eingetropft. Man

rührt noch 1 h bei Raumtemperatur, versetzt mit Wasser, stellt den pH-Wert mit verdünnter Essigsäure auf 6 und extrahiert mehrmals mit Dichlormethan. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Man erhält 115 mg der Titelverbindung als gelblichen Rückstand vom Schmp. 171 - 173⁰ C.

46. 8-(2-(cis)-Hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Zu einer Lösung von 80 mg Natriumborhydrid in 3 ml Methanol tropft man langsam eine Lösung von 380 mg 3-Formyl-8-(2-(cis)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin in 12 ml Methanol. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur und 8 h bei 50⁰ C, läßt danach abkühlen und gießt auf Eiswasser. Die Mischung wird mit verdünnter Essigsäure angesäuert und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der bräunliche Rückstand mit dem Fließmittel Chloroform/Methanol = 10 : 1 (V/V) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält nach Einengen und Waschen mit Diethylether 90 mg der Titelverbindung vom Schmp. 174 - 175⁰ C.

Ausgangsverbindungen

A. 8-Amino-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-Hydrobromid

Eine Lösung von 16,5 g 2-Methyl-8-nitro-imidazo[1,2-a]pyridin-Hydrobromid in 800 ml Methanol wird nach Zusatz einer katalytischen Menge käuflichen Pd/C-Katalysators bei Raumtemperatur unter geringem Überdruck über 8 h mit Wasserstoff gesättigt. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingeeengt. Nach Umkristallisation aus Acetonitril werden 11,9 g der Titelverbindung vom Schmp. 237-238⁰ C erhalten.

B. 8-Amino-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Analog Beispiel A werden 11,3 g der Titelverbindung vom Schmp. 148-150⁰ C durch katalytische Reduktion von 19,0 g 2,3-Dimethyl-8-nitro-imidazo[1,2-a]pyridin, gelöst in 700 ml Methanol, erhalten.

C. 2-Methyl-8-nitro-imidazo[1,2-a]pyridin-Hydrobromid

20,0 g 2-Amino-3-nitropyridin und 22 g Bromaceton werden in 1 l Ethanol 55 h am Rückfluß gekocht. Anschließend wird im Eisbad abgekühlt, das kristalline Hydrobromid abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum bei 50⁰ C erhält man 17,2 g der Titelverbindung vom Schmp. 300⁰ C (Zersetzung).

D. 3-Formyl-2-methyl-8-nitro-imidazo[1,2-a]pyridin

Zur Lösung von 7,6 g 2-Methyl-8-nitro-imidazo[1,2-a]pyridin in 100 ml Dimethylformamid werden bei 0⁰ C Innentemperatur 20 ml Phosphoroxychlorid innerhalb von 5 Min. zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei 0⁰ C und zweistündigem Rühren bei 70⁰ C wird erneut auf 0⁰ C abgekühlt. Nach Zutropfen von 10 ml Phosphoroxychlorid wird in der gleichen Abfolge wie zuvor verfahren. Nach beendeter Umsetzung wird auf 200 ml Eiswasser gegossen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert.

Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der verbliebene Rückstand mit Ether gewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert, wobei die Titelverbindung vom Schmp. 188-189⁰ C erhalten wird.

E. 8-Amino-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 0,5 g 3-Formyl-2-methyl-8-nitro-imidazo[1,2-a]pyridin in 200 ml Methanol wird unter Zusatz einer katalytischen Menge käuflichen Pd/C-Katalysators bei Raumtemperatur unter geringem Überdruck 1,5 h mit Wasserstoff gesättigt. Der Katalysator wird danach abfiltriert, das Filtrat im Vakuum bis zur Trockene eingengt und der resultierende kristalline Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert, wobei die Titelverbindung vom Schmp. 146-147⁰ C erhalten wird.

F. 6,8-Dichlor-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Ein Gemisch aus 30 g 2-Amino-3,5-dichlorpyridin und 39 ml Chloraceton in 260 ml Ethanol wird 64 h unter Rückfluß erhitzt; die flüchtigen Anteile werden im Vakuum abgezogen, und der Rückstand wird in 200 ml Wasser suspendiert. Nach Einstellung eines pH-Wertes von 7 - 8 mittels gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung wird abgesaugt, der Filterkuchen im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und aus Cyclohexan umkristallisiert. Es werden 17,8 g der Titelverbindung vom Schmp. 156-158⁰ C erhalten.

G. 8-Benzoyloxy-6-chlor-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-Hydrochlorid

Zu einer Lösung von 5,4 ml Benzylalkohol in 300 ml trockenem Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur 1,8 g käufliches 80 %iges Natriumhydrid in Paraffin in kleinen Portionen zugegeben. Die entstandene Benzylat-Lösung wird noch weitere 2 h gerührt. Anschließend wird auf - 40⁰ C abgekühlt, mit 10,0 g 6,8-Dichlor-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin versetzt und weitere 4 h gerührt. Man läßt die Temperatur langsam auf 12⁰ C steigen und rührt bei dieser Temperatur 48 h. Danach wird auf 1,5 kg Eiswasser gegossen, die Lösung mit 1N-HCl auf pH = 7 eingestellt und dreimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Man nimmt danach in 100 ml 2-Propanol auf und fällt die Titelverbindung durch Zusatz von gesättigter HCl-Ether-Lösung. Nach dem Absaugen des Niederschlages wird zweimal aus Isopropanol umkristallisiert, wobei 4,5 g der Titelverbindung vom Schmp. 180 - 182⁰ C erhalten werden.

H. 8-Benzyl-oxy-6-chlor-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 137 - 138⁰ C (aus Acetonitril) wird analog Beispiel D aus 8-Benzyl-oxy-6-chlor-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin und Phosphor-oxychlorid/Dimethylformamid erhalten.

I. 6-Chlor-3-formyl-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Ein Gemisch aus 0,5 g 8-Benzyl-oxy-6-chlor-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin, 2,5 ml Essigsäure und 2,5 ml 48 %iger wässrige Bromwasserstoff-Lösung wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird nach Abkühlen auf Raumtemperatur auf 50 ml Eiswasser gegossen, mit 1N-Natronlauge neutralisiert und dreimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten Extrakte über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abgezogen und der verbleibende feste Rückstand aus Dioxan umkristallisiert. Es werden 0,2 g der Titelverbindung vom Schmp. 256⁰ C (unter Zersetzung) erhalten.

J. 6-Chlor-8-hydroxy-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Titelverbindung vom Schmp. 232⁰ C (unter Zersetzung) wird analog Beispiel I durch Behandlung von 8-Benzyl-oxy-6-chlor-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit Essigsäure/Bromwasserstoff-Lösung nach Reinigung an Kieselgel (Ethylacetat/Petrolether = 6/4 als Elutionsgemisch) erhalten.

K. 3-Formyl-2-methyl-8-(2-(trans)-methylsulfonyloxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-imidazo[1,2-a]pyridin

In die Suspension von 10 g 3-Formyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin in 200 ml trockenem Dichlormethan gibt man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 8,5 ml Triethylamin, kühlt im Eisbad ab und tropft eine Lösung von 5 ml Methansulfonsäurechlorid in 10 ml trockenem Dichlormethan zu. Man rührt 1 h unter Eiskühlung nach, gießt die gebildete Lösung auf Eiswasser und extrahiert mehrmals mit Dichlormethan. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der gelbliche Rückstand wird mit Diethylether ausgerührt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 12 g der Titelverbindung vom Schmp. 158 - 160⁰ C. - Analog erhält man 2-Methyl-8-(2-(trans)-methylsulfonyloxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-imidazo[1,2-a]pyridin aus 2-Methyl-8-(2-(trans)-hydroxy-2,3-dihydro-1-indenyl-oxy)-imidazo[1,2-a]pyridin und Methansulfonsäurechlorid. Schmp. 122 - 125⁰ C (Zersetzung).

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie weisen insbesondere eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern auf. Darüberhinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine hohe Wirkungsselektivität, das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen und eine große therapeutische Breite aus.

Unter "Magen- und Darmschutz" wird in diesem Zusammenhang die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten, insbesondere gastrointestinaler entzündlicher Krankheiten und Läsionen (wie z.B. *Ulcus ventriculi*, *Ulcus duodeni*, Gastritis, hyperazider oder medikamentös bedingter Reizmagen) verstanden, die beispielsweise durch Mikroorganismen, Bakterientoxine, Medikamente (z.B. bestimmte Antiphlogistika und Antirheumatika), Chemikalien (z.B. Ethanol), Magensäure oder Streßsituationen verursacht werden können.

In ihren ausgezeichneten Eigenschaften erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an verschiedenen Modellen, in denen die antiulcerogenen und die antisekretorischen Eigenschaften bestimmt werden, überraschenderweise den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen deutlich überlegen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Ulcererkrankungen des Magens und/oder Darms verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt.

Welche Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder percutan appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,01 bis etwa 20, vorzugsweise 0,05 bis 5, insbesondere 0,1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Salze zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxyd, Magnesiumaluminat; Tranquilizer, wie Benzodiazepine, beispielsweise Diazepam; Spas-

molytika, wie z.B. Bietamiverin, Camylofin; Anticholinergica, wie z.B. Oxyphen-
cyclimin, Phencarbamid; Lokalanaesthetika, wie z.B. Tetracain, Procain; Anti-
biotika, wie Penicilline, Tetracycline etc. gegebenenfalls auch Fermente, Vita-
mine oder Aminosäuren enthalten.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Kombination der er-
findungsgemäßen Verbindungen mit Pharmaka, die die Säuresekretion hemmen, wie
beispielsweise H_2 -Blockern (z.B. Cimetidin, Ranitidin), mit sogenannten peri-
pheren Anticholinergika (z.B. Pirenzepin, Telenzepin, Zolenzepin) mit dem Ziel,
die Hauptwirkung in additivem oder überadditivem Sinn zu verstärken und/oder
die Nebenwirkungen zu eliminieren oder zu verringern, oder ferner mit antibak-
teriell wirksamen Substanzen (wie z.B. Cephalosporinen, Tetracyclinen, Nalidi-
xinsäure, Penicillinen etc.) zur Bekämpfung von *Campylobacter pyloridis*.

Pharmakologie

Die ausgezeichnete Magenschutzwirkung und die magensekretionshemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Untersuchungen an tierexperimentellen Modellen nachgewiesen werden. Die in der nachstehend aufgeführten Tabelle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen sind mit Nummern versehen worden, die den Nummern der Beispiele entsprechen.

Prüfung der antiulcerogenen und sekretionshemmenden Wirkung an der modifizierten Shay-Ratte

In der folgenden Tabelle ist der Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen nach intraduodenaler (i. d.) Gabe auf die Läsionsbildung sowie die Magensäuresekretion bei der modifizierten Shay-Ratte dargestellt.

Lfd. Nr.	N (Anzahl der Tiere)	Dosis ($\mu\text{mol/kg}$) i.d.	Magenschutzwirkung Minderung des Läsionsindex (%)	ca. ED50+ ($\mu\text{mol/kg}$) i.d.	Säuresekretionshemmung Verringerung der HCl-Sekretion (%)	ca. ED50+ ($\mu\text{mol/kg}$) i.d.
2	8 16 8 8 8	0,3 1,0 3,0 10,0 30,0	25 47 81 94 100	0,84	-20 23 52 47 95	4,27
4	7 8 8 8 8 8 8	0,3 0,6 1,0 1,5 2,0 3,0 6,0 30,0	18 33 35 94 98 93 100 100	1,04	-26 12 22 50 51 63 73 99	1,95
8	7 15 16 16 16 8	0,1 0,3 1,0 3,0 10,0 30,0	13 43 47 74 94 100	0,69	10 19 25 20 35 98	12,9
11	8 8 8	1,0 3,0 10,0	27 71 100	1,69	16 32 67	6,02
30	8	3,0	86		41	

+) ED50 = Dosis (interpoliert), die den Läsionsindex bzw. die HCl-Sekretion des Rattenmagens bei der behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe um 50 %

Methodik

Die Ulcusprovokation erfolgt an 24 Stunden nüchternen Ratten (weiblich, 180-200 g, 4 Tiere je Käfig auf hohem Gitterrost) durch Pylorusligatur (unter Diethylethernarkose) und orale Applikation von 100 mg/10ml/kg Acetylsalicylsäure. Die zu prüfenden Substanzen werden intraduodenal (2,5 ml/kg) unmittelbar nach der Pylorusligatur verabreicht. Der Wundverschluß wird mittels Michelklammern vorgenommen. 4 Stunden danach erfolgt die Tötung der Tiere im Etherrausch durch Atlas-Dislokation und die Resektion des Magens.

Der Magen wird längs der großen Kurvatur eröffnet und auf einer Korkplatte aufgespannt, nachdem zuvor die Menge des sezernierten Magensaftes (Volumen) und später sein HCl-Gehalt (Titration mit Natronlauge) bestimmt wird. Mit einem Stereomikroskop werden bei 10-facher Vergrößerung Anzahl und Größe (=Durchmesser) vorhandener Ulcera ermittelt. Das Produkt aus Schweregrad (gemäß nachfolgender Punkteskala) und Anzahl der Ulcera dient als individueller Läsionsindex.

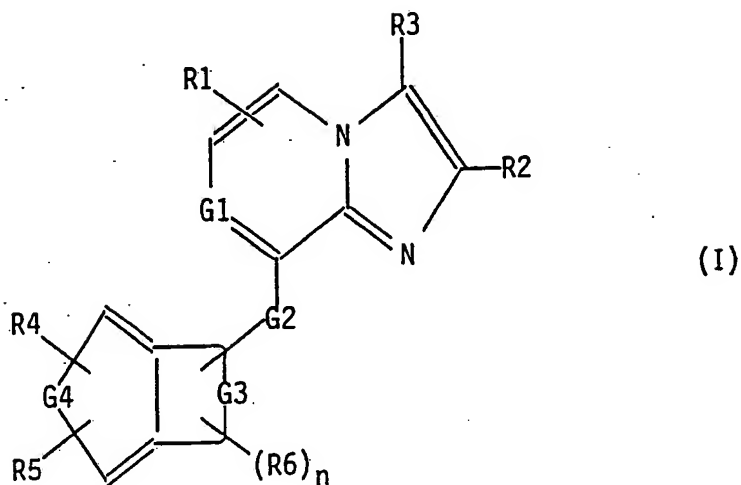
Punkteskala:

keine Ulcera	0
Ulcusdurchmesser 0,1 - 1,4 mm	1
1,5 - 2,4 mm	2
2,5 - 3,4 mm	3
3,5 - 4,4 mm	4
4,5 - 5,4 mm	5
> 5,5 mm	6

Als Maß für den antiulcerogenen Effekt dient die Minderung des mittleren Läsionsindex jeder behandelten Gruppe gegenüber dem der Kontrollgruppe (=100 %). Die ED50 bezeichnet diejenige Dosis, die den mittleren Läsionsindex bzw. die HCl-Sekretion gegenüber der Kontrolle um 50 % mindert.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

- R1 Wasserstoff (H) oder Halogen,
- R2 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Halo-1-4C-alkyl, Cyano-1-4C-alkyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,
- R3 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, Formyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Halo-1-4C-alkyl, Cyano-1-4C-alkyl, Amino-1-4C-alkyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino-1-4C-alkyl, Nitroso, Nitro, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,
- R4 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl,
- R5 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl,
- R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl,
- n die Zahlen 1 oder 2,
- G1 CH oder N (Stickstoff),
- G2 O (Sauerstoff), NH, N-1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkylen,
- G3 1-Hydroxy-trimethylen (-CH(OH)-CH₂-CH₂-), 2-Hydroxy-3-methyl-trimethylen (-CH₂-CH(OH)-CH(CH₃)-), 2-Hydroxy-trimethylen (-CH₂-CH(OH)-CH₂-), 1-Hydroxy-tetramethylen (-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-), 2-Hydroxy-tetramethylen (-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-), 1-Hydroxy-pentamethylen (-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) oder 2-Hydroxy-pentamethylen (-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-) und

G4 S (Schwefel), O (Sauerstoff) oder Vinylen ($-\text{CH}=\text{CH}-$) bedeutet, und ihre Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 Wasserstoff (H) und

G3 1-Hydroxy-trimethylen ($-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2-Hydroxy-trimethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$), 1-Hydroxy-tetramethylen ($-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2-Hydroxy-tetramethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1-Hydroxy-pentamethylen ($-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) oder 2-Hydroxy-pentamethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) bedeutet

und ihre Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 Wasserstoff,

R2 Wasserstoff, Methyl, Cyanomethyl oder Hydroxymethyl,

R3 Wasserstoff, Methyl, Formyl, Hydroxymethyl, Chlormethyl, Cyanomethyl oder Amino,

R4 Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Fluor,

R5 Wasserstoff,

R6 Wasserstoff,

G1 CH,

G2 O (Sauerstoff), NH oder Methylen,

G3 2-Hydroxy-trimethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$), 2-Hydroxy-tetramethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) oder 2-Hydroxy-pentamethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) und

G4 O (Sauerstoff), S (Schwefel) oder Vinylen ($-\text{CH}=\text{CH}-$) bedeutet, und ihre Salze.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 Wasserstoff,

R2 Methyl,

R3 Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Cyanomethyl oder Amino,

R4 Wasserstoff,

R5 Wasserstoff,

R6 Wasserstoff,

G1 CH,

G2 O (Sauerstoff) oder NH,

G3 2-Hydroxy-trimethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$) oder 2-Hydroxy-tetramethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) und

G4 Vinylen (-CH=CH-) bedeutet,
und ihre Salze.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 Wasserstoff, Chlor oder Fluor,

R2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hydroxymethyl, Chlormethyl, Cyanomethyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl,

R3 Wasserstoff, Methyl, Formyl, Hydroxymethyl, Chlormethyl, Cyanomethyl, Dimethylaminomethyl, Amino, Dimethylamino, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl,

R4 Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl,

R5 Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Fluor,

R6 Wasserstoff oder Methyl,

n die Zahlen 1 oder 2,

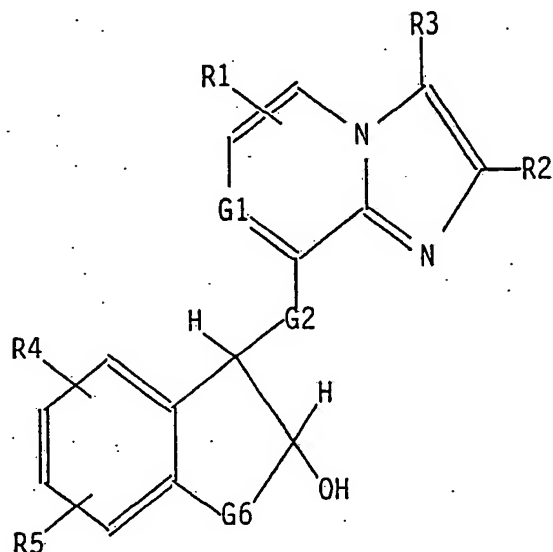
G1 CH oder N (Stickstoff),

G2 O (Sauerstoff), NH oder Methylene,

G3 1-Hydroxy-trimethylen (-CH(OH)-CH₂-CH₂-), 2-Hydroxy-3-methyl-trimethylen (-CH₂-CH(OH)-CH(CH₃)-), 2-Hydroxy-trimethylen (-CH₂-CH(OH)-CH₂-), 1-Hydroxytetramethylen (-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-), 2-Hydroxy-tetramethylen (-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-), 1-Hydroxy-pentamethylen (-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) oder 2-Hydroxy-pentamethylen (-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-) und

G4 O (Sauerstoff), S (Schwefel) oder Vinylen (-CH=CH-) bedeutet,
und ihre Salze.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Formel I*



(I*)

worin

- R1 Wasserstoff, Chlor oder Fluor,
- R2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Hydroxymethyl,
- R3 Wasserstoff, Methyl, Formyl, Hydroxymethyl, Cyanomethyl oder Amino,
- R4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl,
- R5 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Chlor oder Fluor,
- G1 CH,
- G2 O (Sauerstoff) oder NH und
- G6 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$ oder $-CH_2CH_2CH_2-$ bedeutet, und ihre Salze.

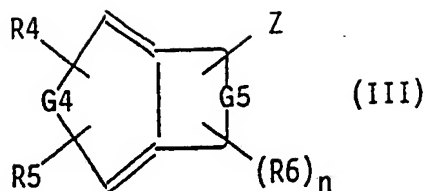
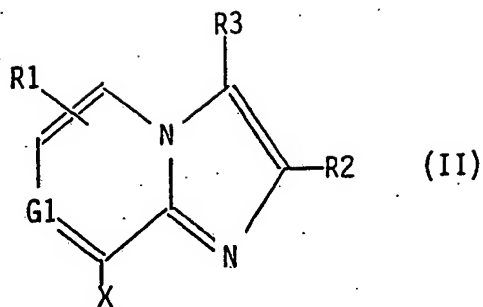
7. Verbindungen der Formel I* nach Anspruch 6, worin

- R1 Wasserstoff oder Halogen,
- R2 1-4C-Alkyl,
- R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Formyl, Hydroxymethyl, Cyanomethyl oder Amino,
- R4 Wasserstoff oder Halogen,
- R5 Wasserstoff,
- G1 CH,
- G2 O (Sauerstoff) oder NH,
- G6 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ oder $-CH_2CH_2CH_2-$ bedeutet, und ihre Salze.

8. Verbindungen der Formel I* nach Anspruch 6, worin

- R1 Wasserstoff,
- R2 Methyl,
- R3 Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Cyanomethyl oder Amino,
- R4 Wasserstoff oder Fluor,
- R5 Wasserstoff,
- G1 CH,
- G2 O (Sauerstoff) oder NH und
- G6 $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ bedeutet, und ihre Salze.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man Imidazopyridine der Formel II mit Bicyclen der Formel III umsetzt,



und gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I, worin R3 die Bedeutung Formyl bzw. Nitroso hat, zu den Verbindungen der Formel I, worin R3 die Bedeutung Hydroxymethyl bzw. Amino hat, reduziert, und/oder gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze in die freien Verbindungen oder erhaltene freie Verbindungen in die Salze überführt, wobei die Ausgangsverbindungen als solche oder in Form ihrer Salze eingesetzt werden und wobei R1, R2, R3, R4, R5, R6, n, G1 und G4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, G5 gemeinsam mit Z eine Gruppierung darstellt, die mit X unter Bildung der Gruppen G2 und G3 zu reagieren in der Lage ist, oder G5 die Bedeutung von G3 hat und X und Z geeignete reaktive Gruppen darstellen, die unter Bildung der Gruppe G2 zu reagieren in der Lage sind.

10. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

11. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.

12. Verwendung von Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 88/00638

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ⁴ C 07 D 471/04; C 07 D 487/04; A 61 K 31/435; A 61 K 31/495 // (C 07 D 471/04, 235:00, 221:00); (C 07 D 487/04, 241:00, 235:00)											
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 20%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">Int. Cl. ⁴</td> <td style="padding: 5px;">C 07 D 471/00; C 07 D 487/00; A 61 K 31/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int. Cl. ⁴	C 07 D 471/00; C 07 D 487/00; A 61 K 31/00					
Classification System	Classification Symbols										
Int. Cl. ⁴	C 07 D 471/00; C 07 D 487/00; A 61 K 31/00										
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁹</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"> EP, A, 0204285 (FUJISAWA) 10 December 1986 see claims 1,18 and 21 cited in the application <div style="text-align: center;">---</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1,10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"> EP, A, 0033094 (SCHERING) 5 August 1981 see claims 1 and 8, pages 73-75 cited in the application <div style="text-align: center;">-----</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1,10</td> </tr> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	EP, A, 0204285 (FUJISAWA) 10 December 1986 see claims 1,18 and 21 cited in the application <div style="text-align: center;">---</div>	1,10	A	EP, A, 0033094 (SCHERING) 5 August 1981 see claims 1 and 8, pages 73-75 cited in the application <div style="text-align: center;">-----</div>	1,10
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³									
A	EP, A, 0204285 (FUJISAWA) 10 December 1986 see claims 1,18 and 21 cited in the application <div style="text-align: center;">---</div>	1,10									
A	EP, A, 0033094 (SCHERING) 5 August 1981 see claims 1 and 8, pages 73-75 cited in the application <div style="text-align: center;">-----</div>	1,10									
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div>											
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">5 October 1988 (05.10.88)</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">27 October 1988 (27.10.88)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">International Searching Authority</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">European Patent Office</td> <td></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	5 October 1988 (05.10.88)	27 October 1988 (27.10.88)	International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	European Patent Office		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report										
5 October 1988 (05.10.88)	27 October 1988 (27.10.88)										
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer										
European Patent Office											

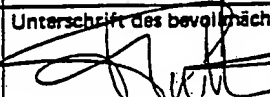
ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 8800638

SA 23484

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 20/10/88. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0204285	10-12-86	AU-A- 5834586	11-12-86
		JP-A- 62016483	24-01-87
		US-A- 4725601	16-02-88
		EP-A- 0228006	08-07-87
		JP-A- 62187471	15-08-87
EP-A- 0033094	05-08-81	JP-A- 56113782	07-09-81
		AU-A- 6633781	30-07-81
		OA-A- 6727	30-06-82
		CA-A- 1167845	22-05-84
		AU-B- 540840	06-12-84

I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGS-GEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. ⁴ C 07 D 471/04; C 07 D 487/04; A 61 K 31/435; A 61 K 31/495 // (C 07 D 471/04, 235:00, 221:00); (C 07 D 487/04, 241:00, 235:00)		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. ⁴	C 07 D 471/00; C 07 D 487/00; A 61 K 31/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. 13
A	EP, A, 0204285 (FUJISAWA) 10. Dezember 1986 siehe Patentansprüche 1, 18 und 21 In der Anmeldung erwähnt ---	1, 10
A	EP, A, 0033094 (SCHERING) 5. August 1981 siehe Patentansprüche 1 und 8, Seiten 73-75 In der Anmeldung erwähnt -----	1, 10
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
5. Oktober 1988	27 OCT 1988	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
Europäisches Patentamt	 P.C.G. VAN DER PUTTEN	

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 8800638

SA 23484

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 20/10/88

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0204285	10-12-86	AU-A- 5834586	11-12-86
		JP-A- 62016483	24-01-87
		US-A- 4725601	16-02-88
		EP-A- 0228006	08-07-87
		JP-A- 62187471	15-08-87
EP-A- 0033094	05-08-81	JP-A- 56113782	07-09-81
		AU-A- 6633781	30-07-81
		OA-A- 6727	30-06-82
		CA-A- 1167845	22-05-84
		AU-B- 540840	06-12-84

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.